Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
(Robert Koch-Krankenhaus, Berlin)
Leiter: Prof. Dr. H. Dennig

Ueber

das Vorkommen von hochwirksamen, die Blutgerinnung hemmenden Stoffen in Meeresalgen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Edith Krauel
aus Berlin

Tag der Promotion: 10. 3. 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543925_0040

Inhalt.

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	7
II.	Die zur Bestimmung der blutgerinnungshemmenden Wirkung benutzte Methode	9
III.	Die wirksamen Algenbestandteile der Droge Carrageen	11
IV.	Untersuchung einiger Rotalgen	17
V.	Untersuchung von Braun- und Grünalgen	20
VI.	Beschleunigung der Blutsenkung durch Algenauszüge	21
VII.	Zusammenfassung der Ergebnisse	23
Literatur		24

Zeichenerklärung zu den Tabellen 1—11:

fl = nach 24 Stunden ungeronnen.
B = Beginn der Gerinnung.
F = Ganzer Inhalt des Glases fest geronnen.
0 = nur die Kuppe geronnen.
+ = Inhalt flüssig bis auf feinste Gerinnsel an der Glaswand.
" = nur die Oberfläche ist geronnen.

I. Einleitung und Problemstellung.

Ungiftige Stoffe, die noch in größerer Verdünnung die Blutgerinnung verlangsamen oder ganz verhindern, können unter Umständen klinische Bedeutung erlangen, zum Beispiel bei Bluttransfusionen und zur Prophylaxe von Thrombosen.

H. Elsner und W. Broser (5) haben gezeigt, daß man aus der Droge Carrageen D. A. B. 6 durch Extraktion mit kaltem Wasser eine sehr wirksame gerinnungshemmende Substanz gewinnen kann. Die im Handel befindliche Droge Carrageen ist ein Gemisch aus verschiedenen Algen; den Hauptbestandteil bildet der sogenannte Knorpeltang Chondrus crispus (L.) Stackh., daneben finden sich in geringerer Menge die Rotalge Gigartina mamillosa (Good. et Woodw.) J. Ag. und zahlreiche andere Algen, vgl. J. v. Wiesner (14). Es ergab sich zunächst die Frage, welche von den verschiedenen Algen, die in der Droge Carrageen vorkommen, enthält den gerinnungshemmenden Faktor?

Ferner haben E. Chargaff, F. W. Bancroft und M. Stanley-Brown (4) gefunden, daß der von Hassid aus der Rotalge Irideae laminarioides isolierte Kohlenhydrat-Schwefelsäureester [vgl. Tollens-Elsner (12)] eine beträchtliche gerinnungshemmende Wirkung ausübt. H. Elsner, W. Broser und E. Bürgel (2, 5) haben ganz unabhängig und fast gleichzeitig auf andere Weise dieselbe Beobachtung gemacht; sie ermittelten für das Präparat von Hassid eine Grenzwirksamkeit von 1 : 800 000. Da auch synthetische Polysaccharid-Schwefelsäureester[1]) die Blutgerinnung hemmen [S. Bergström (1)], äußerten H. Elsner, W. Broser und E. Bürgel (5) die Vermutung, daß allen höhermolekularen Kohle-

[1]) Diese Substanzen erwiesen sich als toxisch und kommen deshalb für klinische Zwecke zunächst nicht in Frage.

hydrat-Schwefelsäureestern diese Eigenschaft zukommt. Solche Kohlenhydrat-Schwefelsäureester finden sich nach Untersuchungen von P. Haas und B. Russell-Wells (6) außer in den vorstehend erwähnten Rotalgen auch noch in zahlreichen anderen Meeresalgen. Ich prüfte deshalb die wäßrigen Auszüge einiger bei Helgoland vorkommender Algen, ob sie die Blutgerinnungszeit beeinflussen. Sämtliche untersuchten Algen wurden von der Staatlichen Biologischen Anstalt auf Helgoland gesammelt, bestimmt und mir entgegenkommenderweise zur Verfügung gestellt.

II. Die zur Bestimmung der blutgerinnungshemmenden Wirkung benutzte Methode.

Es sind viele Methoden[1]) zur Messung der blutgerinnungshemmenden Wirkung verschiedener Substanzen in der Literatur angegeben. Ein einfaches und schnelles Verfahren wurde von Elsner und Broser (5) entwickelt; hierbei wird die Wirksamkeit verschiedener Präparate durch ihre Grenzwirksamkeit angegeben. Als Grenzwirksamkeit hat Elsner diejenige Verdünnung definiert, bei der die Gerinnung von menschlichem Gesamtblut eben noch meßbar (10—15 Sekunden) verzögert wird.

Da es mir bei meinen Versuchen zunächst nur darauf ankam festzustellen, ob die zu untersuchende Alge überhaupt eine blutgerinnungshemmende Wirkung besitzt, bediente ich mich nicht des von Elsner gebrauchten Kapillar-Meßverfahrens bei 40°, sondern einfacher Reagenzglasversuche, einer Methode, wie sie ähnlich von Waldschmidt-Leitz und Mitarbeitern (13) benutzt wurde. Bei Zimmertemperatur (etwa 20°) wurden je 1 ccm des zu prüfenden wäßrigen Algenextraktes, unverdünnt und in steigenden Verdünnungen, mit je 3 ccm Blut durch leichtes Aufschütteln im Reagenzglas vermischt und während 24 Stunden beobachtet. Zur Gewinnung des Algenextraktes ließ ich jeweils 10 g der getrockneten Alge mit 400 ccm destilliertem Wasser und 2 ccm Toluol als Konservierungsmittel unter täglich dreimaligem kräftigen Schütteln bei Zimmertemperatur stehen. Am 3. oder 4. Tage wurde die Lösung durch Absaugen mittels gehärtetem Filter vom Ungelösten abgetrennt. Zur Verdünnung dieser Lösungen wurde destilliertes Wasser genommen. Die Verwendung von isotonischer Kochsalzlösung war nicht nötig, da Haemolyse den Gerinnungsvorgang nicht stört, wie Bürker sowie auch Häusler und Schnetz (3) gezeigt haben. Das aus der Armvene entnommene menschliche Blut wurde im paraffinierten und im Eisbad gekühlten Reagenzglas möglichst schnell ins Laboratorium gebracht oder direkt aus der zum Absaugen benutzten Spritze in die Reagenzgläser verteilt. Die Gerinnungszeit rechnete vom Ansaugen des Venenblutes in

[1]) Vgl. die kurze Uebersicht bei Bürgel (2).

die Spritze bis zum festen Erstarren des Blutes im Reagenzglas, so daß dieses in eine waagerechte Lage gebracht werden konnte, ohne daß Blut ausfloß. Zur Feststellung, ob Gerinnung eingetreten war, wurden die Reagenzgläser zunächst ganz vorsichtig und nicht zu häufig bewegt, damit der Gerinnungsvorgang nicht mechanisch gestört würde. Meist wurde daneben ein Leerversuch angesetzt, wobei ein Röhrchen, statt mit 1 ccm Algenextrakt, mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung beschickt wurde. Zur Feststellung der Konzentration der gewonnenen Algenlösungen wurden je 100 ccm Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Eindampfungsrückstand gewogen. Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, ist in den folgenden Tabellen nicht die Verdünnung des wäßrigen Algenextraktes sondern stets die in 1 ccm Wasser + 3 ccm Blut enthaltene Menge Trockensubstanz angegeben.

Zum Vergleich stellte ich erst einige Reagenzglasversuche mit Heparin-Kahlbaum (Grenzwirksamkeit 1: 800 000) an, die in der Tabelle 1 wiedergegeben sind. Durch Ver-

Tabelle 1: **Heparin-Kahlbaum.**

I		II		III	
mg	Ger.-Zeit in Minuten	mg	Ger.-Zeit in Minuten	mg	Ger.-Zeit in Minuten
				4	fl
3	fl	3	fl	3	fl
		2,25	fl	2	fl
1,5	fl	1,5	fl	1,5	fl
		1,12	fl+	1	325o
0,75	fl	0,75	fl+	0,75	B = 329 F = 1080
		0,56	B = 600 F = 1140	0,5	B = 85 F = 300
		0,37	B = 360 F = 480	0,37	B = 80 F = 250
		0,28	B = 120 F = 360	0,25	B = 40
		0,18	30		
		0	7	0	5

Zeichenerklärung siehe Seite 5.

gleich der ganz analog bei Verwendung von Algenextrakten erhaltenen Gerinnungszeiten mit den in der folgenden Tabelle enthaltenen Werten läßt sich ungefähr die Grenzwirksamkeit der wasserlöslichen Algenpräparate abschätzen.

III. Die wirksamen Algenbestandteile der Droge Carrageen D. A. B. 6.

Abb. 1: Die Hauptbestandteile der Droge Carrageen.
Links: Chondrus crispus (L.) Stackh.
Rechts: Gigartina mamillosa (Good. et Woodw.) J. Ag.

Eine Untersuchung der Droge Carrageen D. A. B. 6 bestätigte das Ergebnis von H. Elsner und W. Broser (5), daß die wäßrigen Extrakte dieser Droge eine erhebliche gerinnungshemmende Wirkung besitzen. 3 verschiedene Muster zeigten nahezu die gleiche Wirksamkeit, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist.

Tabelle 2: **Carrageen.**

I		II		III	
mg	Ger.-Zeit in Minuten	mg	Ger.-Zeit in Minuten	mg	Ger.-Zeit in Minuten
1,0	fl	9,6	fl	9	fl
				6	fl
5	fl	4,8	fl	4	fl
				3	fl
2,5	540	2,4	360	2	fl
				1,5	B = 345 F = 670
		1,2	240	1	105
				0,7	80
		0	7		

I: Von der Drogerie Mitscherich in Berlin-Moabit.

II: „Carrageen electum album Nr. 0" von der Firma Caesar und Loretz in Halle. Nach Auskunft der Lieferfirma stammt dieses Muster von der französischen Westküste aus der Umgebung von Cherbourg.

III: von Schering-Kahlbaum, Berlin.

Die wäßrigen Extrakte der Muster I—III waren stark viskos und zeigten eine grau-gelbliche Farbe.

Die Droge Carrageen ist ein Gemisch verschiedener Algen. Es besteht hauptsächlich aus zwei, zu der Familie der Gigartinaceae gehörenden Rotalgen-Arten (s. Abb. auf S. 7), und zwar zum größten Teil aus dem Knorpeltang = Chondrus crispus (L.) Stackh. und zum kleineren Teil aus dem Kern- oder Zitzentang = Gigartina mamillosa (Good. et Woodw.) J. Ag. In geringerer Menge sind auch noch andere Rotalgen und Braunalgen beigemengt [1]). Es erhob sich nun die Frage, welche dieser Algen die wirksame Substanz enthält. Zunächst erschien mir es am wahrscheinlichsten, daß die Hauptalge, Chondrus crispus, die gerinnungshemmende Wirkung der Alge verursache. Es wurden daher zwei zu verschiedenen Zeiten eingesammelte Proben von Chondrus crispus untersucht, die sich aber beide als unwirksam erwiesen:

[1]) Vgl. J. v. Wiesner (14).

Tabelle 3: **Chondrus crispus.**

I				II	
mg	Ger.-Zt. in Minuten a	b	c	mg	Ger.-Zeit in Minuten
8,4	35	15	17	7,2	27
4,2	25	10	16	3,6	22
2,1	15	8	13	1,8	13
				0	6

I: gesammelt im Mai 1937 bei Helgoland.
II: gesammelt Anfang Juni 1937 bei Helgoland.
a, b, und c sind Parallelversuche.

Da die beiden Proben Chondrus crispus sich als unwirksam herausgestellt hatten, setzte ich Versuche mit Gigartina mamillosa an. Aber auch Extrakte aus dieser Alge verzögerten die Blutgerinnung nicht, wie aus nachstehender Tabelle zu ersehen ist.

Tabelle 4: **Gigartina mamillosa.**

I			II	
mg	Ger.-Zeit in Minuten a	b	mg	Ger.-Zeit in Minuten
7	240o	240o	8	40
3,5	65"	80	4	20
1,8	65		2	17
0,9	45		1	17
			0,5	15
0	5	6		

I: gesammelt im August 1937 an der norwegischen Küste. Extrakt viskos, trüb-grau.
II: gesammelt im Oktober 1937 an der norwegischen Küste. Extrakt nicht viskos, graugelb.

Zur Erklärung dieser Ergebnisse gab es nun folgende Möglichkeiten: entweder enthält Chondrus crispus oder Gigartina mamillosa den wirksamen Faktor nur zu bestimmten Jahreszeiten und in bestimmten Entwicklungssta-

dien, oder der wirksame Faktor ist in einer anderen im Carrageen vorkommenden Alge vorhanden. Daß tatsächlich die chemische Zusammensetzung einer jeden Meeresalge im Laufe eines Jahres erheblichen Schwankungen unterliegt, ergibt sich aus den Arbeiten von G. Lunde (9), der sowohl für den Aschen- wie auch den Mannitgehalt der Alge Laminaria digitata ganz erhebliche jahreszeitliche Schwankungen nachweisen konnte.

Ich beschaffte mir nun ein Muster Carrageen D.A.B. 6, das aus besonders großen, ausgesuchten Algenstücken bestand und teilte es nach Form und Aussehen in 7 Teile, um mit diesen wiederum getrennt Blutgerinnungsversuche in Reagenzgläsern anzusetzen.

Abb. 2: **Aus Carrageen:**

Links: Teil II (Tab. 5)
Rechts: Teil III (Tab. 5).

Tabelle 5: 7 **Teile aus Carrageen elect. album.**

I		II		III		IV		V		VI			VII	
mg	Ger. Z. in Min.	mg	Ger. Z. in Min	mg	Ger. Z. in Min.	mg	Ger. Z. in Min.	mg	Ger. Z. in Min.	mg	Ger. Zeit in Minuten a	b	mg	Ger. Z. in Min.
7	fl	9,4	fl	6,8	fl	9	fl	7	40	10	fl	fl	8	fl
3	fl	4	fl	3,4	fl	4,5	B = 50 F = 135	4	25	5	fl	fl	4	B = 240 F = 560
2	660″	2,4	fl	1,7	fl	2	30	2	10	2,5	fl	560	2	60
1	110″	1,2	fl+	0,8	B = 660 F = 1440					1	B = 180 F = 225			
0,5	17	0,7	115	0,4	180					0,5	72			
0	15	0	15	0	20	0	6	0	4	0	20	4	0	4

I: 21.62 g = 25.28 % der sortierten Carrageenmenge. Thallus schmal und groß, an den Enden lang und wenig stark verzweigt.

II: 23.55 g = 28.71 % der sortierten Carrageenmenge. Kleiner, dünner, an den Enden viel und fein verzweigter Thallus mit stecknadelkopfgroßen wächsernen Erhöhungen an den Spitzen=Cystocarpien.

III. 7.8 g = 9.12 % der sortierten Carrageenmenge. Breiter, flacher, viel verzweigter Thallus mit Cystocarpien wie bei II.

IV: 14.5 g = 16.95 % der sortierten Carrageenmenge. Langer flacher, etwas rinnig aufwärts gebogener Thallus, an den Enden viel und fein verzweigt. Keine Cystocarpien.

V: 3.69 g = 4.32 % der sortierten Carrageenmenge. Typische Gigartina mamillosa mit vielen zitzenartigen Cystocarpien.

VI: 7.5 g = 8,77 % der sortierten Carrageenmenge. Langer, unten etwas dicker Thallus mit leicht gewelltem Rand, an den Enden kurz gegabelt.

VII: 6,85 g = 8 % der sortierten Carrageenmenge. Thallus breit, flach, mit leicht gewelltem Rand, an den Enden fein gezähnt mit Cystocarpien wie bei II.

Die Extrakte aller Teile klar, farblos, äußerst stark viskos. Nur die Lösung des Teils VII ist nicht so stark viskos wie die übrigen Lösungen.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß nicht alle Bestandteile der Droge dieselbe Wirksamkeit haben. Die Gigartina mamillosa (Nr. V. Tab. 5) kann auf Grund dieser Ergebnisse zusammen mit den vorhergehenden Untersuchungsbefunden (siehe Tabelle 4) so gut wie sicher von

der Wahl ausgeschlossen werden. Am wirksamsten erwiesen sich die unter Nummer II, III und VI aufgeführten Algen, als etwas weniger wirksam Nummer I. Diese Algen bestehen, wie auch freundlicherweise durch die Staatl. Biologische Anstalt auf Helgoland bestätigt wurde, aus Chondrus crispus. Frl. Dr. Marg. Thomas stellte nach anatomischer Untersuchung fest, daß es sich auch bei den Algen Nummer IV und VII um Chondrus crispus handelt. Da die Versuche für im Mai und im Juni eingesammelten Chondrus (s. Tabelle 3) keine Wirksamkeit ergeben haben, muß man annehmen, daß die Wirksamkeit nur im Monat September, wenn die Droge Carrageen im Großen dargestellt wird, in erheblichem Maße vorhanden ist. Chondrus crispus ist jedenfalls diejenige Alge in der Droge Carrageen, die den blutgerinnungshemmenden Faktor enthält, der aber nur zu bestimmten Jahreszeiten oder in bestimmten Entwicklungsstadien oder unter bestimmten Standortsbedingungen vorhanden zu sein scheint.

IV. Untersuchung einiger Rotalgen.

In analoger Weise wurden eine Reihe weiterer Algen untersucht, die von der Staatl. Biologischen Anstalt auf Helgoland zur Verfügung gestellt wurden. Die folgende Tabelle (6) zeigt zunächst einige Versuche mit sechs verschiedenen Rotalgen, die keinen Einfluß auf die Blutgerinnung zeigten.

Tabelle 6: 6 Rotalgen.

I		II		III		IV		V		VI	
mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.
6	8	8	5	8	15	6	10	9	6	10	12
3	8	4	5	4	15	3	10	4	6	5	11
1,5	8	2	5	2	15	1,5	10	2,2	6	2,5	9
		1	5	1	15	0,7	10	1,1	6		
		0	5					0	6	0	5

I: *Corallina officinalis*, gesammelt im Mai 1937 bei Helgoland. Lösung leicht gelblich, dünnflüssig.

II: *Cystoclonium purpurascens (Huds. Kütz)*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland. Lösung rötlich, ziemlich klar, gering viskos.

III: *Delesseria alata (Huds.) Lam.*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland. Lösung rötlich, ziemlich klar.

IV: *Polysiphonia urceolata (Lightf.) Grev.*, gesammelt im Mai 37 bei Helgoland. Lösung erdigbraun, dünnflüssig, trüb.

V: *Porphyra laciniata (Lightf.) Ag.*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland. Lösung klar, rötlich, nicht viskos.

VI: *Rhodomelia subfusca (Woodw.) Ag.*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland. Lösung gelbbraun, dünnflüssig.

Eine bedeutende gerinnungshemmende Wirkung (s. Tabelle 7) fand ich demgegenüber bei der Rotalge Delesseria sanguinea (L.) Lam. („Blutalge"). Die Wirksamkeit des wäßrigen Auszuges kommt an diejenige des Heparin-Kahl-

baum heran, bzw. übertrifft diese, wie aus der Tabelle 7 zu ersehen ist. 1—2 mg der Trockensubstanz genügen, um 3 ccm Blut während 24 Stunden flüssig zu halten. Vergleichend mit Heparin dürfte bei der Blutalge eine Grenzwirksamkeit von 1 : 800 000 und darüber anzunehmen sein. Die wirksame Substanz wird weder durch Kochen noch durch tage- bzw. wochenlanges Stehenlassen in wäßriger Lösung zerstört. Dies ist ein Vorteil gegenüber den wäßrigen Extrakten aus Carrageen, welche, wie auch Broser (5) angibt, sowohl bei mehrtägigem Stehenlassen als auch beim Erhitzen erheblich an Wirksamkeit abnehmen. Ein weiterer Vorzug gegenüber der Droge Carrageen ist, daß der wäßrige Auszug nicht viskos ist und somit auch für intravenöse Injektionen möglicherweise verwendbar ist.

Abb. 3: Delesseria sanguinea.

Tabelle 7: **Delesseria sanguinea (L.) Lam.**
(Wäßriger Auszug der im Mai 37 bei Helgoland ges. Alge.)

I			II		III		IV	
mg	Gerinnungs-Zeit in Minuten a	b	mg	Ger.-Zt. in Minuten	mg	Ger.-Zt. in Minuten	mg	Ger.-Zt. in Minuten
12	fl	fl	13	fl	13	fl	4	fl
6	fl	fl	6	fl	6	fl	7	fl
3	fl	fl	3	fl	3	fl	3,5	fl
1,5	fl	fl	1,5	fl	1,5	fl	1,6	600
0,8	95	160	0,8	fl	0,8	fl°	0,8	100
0,4	22	40	0,4	fl°	0,4	170°	0,4	30
0,2	19	30	0,2	77	0,2	20		
0,1		20	0,1	77	0,1	20		
0,05		19	0,05	69	0,05	20		
0,025		18	0,025	40			0	15

I. Lösung rhabarberrot, fast klar. Versuch nach dreitägigem Stehenlassen.
II. Versuch mit demselben Extrakt nach sechstägigem Stehenlassen.
III. Versuch mit demselben Extrakt nach 25-tägigem Stehenlassen.
IV. Versuch mit demselben Extrakt nach zweimonatiger Aufbewahrung.

Tabelle 8: **Delesseria sanguinea (L.) Lam.**
(5 g der im Mai gesammelten Algen + 200 ccm Wasser 30 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Zentrifugat dünnflüssig, von bräunlichgelber Farbe.)

mg in 4 ccm Blut-Wassergemisch	Gerinnungszeit in Minuten a	b
16	fl	fl
8	fl	fl
4	fl	fl
2	fl	fl
1	15	540
0,5	10	120
0,25	—	30

V. Untersuchung von Braun- und Grünalgen.

Es wurden weiterhin einige Braun- und Grünalgen in der geschilderten Weise untersucht. Von acht Algen zeigte nur eine, nämlich Chordaria flagelliformis Ag., eine geringe blutgerinnungshemmende Wirkung (s. Tabelle 9). 1 ccm der verdünnten wässrigen Algenlösung (= 10 mg Trockensubstanz) hielten 3 ccm Blut 24 Stunden flüssig. Schon bei der Verdünnung 1 : 2 (= 5 mg Trockensubstanz) kam es zu einer Kuppen- bzw. teilweisen Gerinnung.

Tabelle 9: **Braun- und Grünalgen.**

I			II			III				IV			V			VI		VII	
mg	Ger.-Zeit in Minuten		mg	Ger.-Zeit in Minuten		mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.	mg	Ger.-Zeit in Minuten		mg	Ger.-Zeit in Minuten		mg	G.-Zt. in Min.	mg	G.-Zt. in Min.
	a	b		a	b		a		b		a	b		a	b				
10	fl	fl	8	26	18	9	27	6	80	6	15	17	10	14	35	6	17	9	9
5	fl°	fl°	4	12	14	4	27	8	23+	3	15	15	5	11	35	3	16	4	6
2	60	30	2	5	6	2	27	4	22+	1	9	9	2	9	18	1	19	2	6
1	10	15																0	9
0		15																	

I. *Chordaria flagelliformis Ag.*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland. Lösung honiggelb, dünnflüssig.

II. *Fucus platycarpus Thur.*, gesammelt im März 37 bei Helgoland. Farblose, schwach viskose Lösung.
   a) nach dreitägigem Stehen,
   b) nach elftägigem Stehen.

III. *Fucus serratus L.*, gesammelt im März 37.
   a) wäßriger Auszug orangegelb, dünnflüssig.
   b) 15 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Filtrat gelbbraun, trübt sich beim Abkühlen.

IV. *Halidrys siliquosa (L.) Lyngb.*, gesammelt im März 37 bei Helgoland.
   a) nach dreitägigem Stehen,
   b) nach fünftägigem Stehen.

V. *Laminaria saccharina (L.) Lamour*, gesammelt im Mai 37 bei Helgoland. Lösung gelblich und viskos.

VI. *Fucus vesiculosus L.*, gesammelt im März 37 bei Helgoland. Lösung dünnflüssig, gelblich.

VII. *Cladophora Sonderi Kütz*, gesammelt im Juli 37 bei Helgoland Lösung grünlichgelb, nicht ganz klar, dünnflüssig.

VI. Beschleunigung der Blutsenkung durch Algenauszüge.

Sakurei (11) hat 1924 nachgewiesen, daß die Absetzgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im defibrinierten Blut durch Carrageen beschleunigt wird. Ich konnte bei meinen Versuchen diese Wirkung des Carrageens auch für nicht defibriniertes Blut bestätigen. Eine noch stärkere Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit beobachtete ich bei mit dem wäßrigen Auszug aus Delesseria sanguinea versetztem Blut. Schon nach 8—10 Minuten begannen sich die Blutkörperchen in den Reagenzgläsern (1 ccm Algenlösung mit 12 mg Trockensubstanz + 3 ccm Blut) deutlich abzusetzen. Das Absetzen ging bei Verwendung von unverdünnter Algenlösung schneller vor sich als bei Zusatz von verdünnten Algenlösungen. So stand nach 45 Minuten bei dem mit verdünnter Algenlösung (12 mg Trockensubstanz) gemischten Blut eine etwa 8—10 mm hohe Plasmaschicht über den Blutkörperchen, bei der 1:2 verdünnten (6 mg Trockensubstanz) eine etwa 4—6 mm hohe und bei der 1:4 verdünnten eine etwa 2—3 mm hohe Plasmaschicht über den Blutkörperchen. Das Plasma war ziemlich klar, es zeigte sich bei dem mit unverdünntem Algenauszug versetzten Blut gar keine oder nur sehr geringe Haemolyse. Je stärker die Verdünnungen wurden, um so mehr war auch das Plasma rötlich gefärbt.

Um eine Vergleichsmöglichkeit zu erhalten, versetzte ich im Westergreenschen Apparat je 1,6 ccm desselben Blutes einmal mit 0,4 ccm Natriumcitratlösung und im zweiten Röhrchen mit 0,4 ccm Blutalgenlösung. Als Algenlösung benutzte ich die Auflösung von 1,4 g Trockensubstanz in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Trockensubstanz wurde durch Kochen von 5,0 g Delesseria sanguinea + 200 ccm Wasser am Rückflußkühler und Eindampfen von 100 ccm Filtrat im Vakuum dargestellt. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle (10) zu entnehmen.

Tabelle 10: **Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit durch Delesseria sanguinea im Vergleich zu Natriumcitrat.**

Diagnose	Natr. citric. 1 Std. : 2 Std.	Delesseria s. 1 Std. : 2 Std.
Malaria	35/11	146/150
Psychopath	18/40	118/124
Malaria	20/45	128/135
Neurolues	8/22	117/121
Schizophrenie	5/12	122/126
Hirntumor	32/95	130/145

Die Senkung der roten Blutkörperchen war bei Zusatz von Blutalgenextrakt nach einer Stunde schon fast vollständig, so daß nach zwei Stunden kaum noch eine nennenswerte Aenderung des Wertes eintrat. Deshalb wurde in weiteren Versuchen beobachtet, nach wieviel Minuten der erste und zweite Stundenwert des mit Natriumcitrat versetzten Blutes bei dem mit der Algenlösung versetzten Blut erreicht war. Die gefundenen Werte sind aus der folgenden Tabelle (11) zu entnehmen.

Tabelle 11: **Senkung bei Natriumcitrat- und Delesseria sanguinea-Blut.**

	Diagnose	gesenkt	Natr. citr. nach Minuten:	Del. sang. nach Minuten:
I	Ulcus cruris	32 mm	60	20
		95 mm	120	40
II	Cystitis	15 mm	60	11
		38 mm	120	20
III	Neurolues	8 mm	60	7
		22 mm	120	14

Bei den Versuchen I und II war die Algenlösung noch 1 : 2 verdünnt, so daß zu 1,6 ccm Blut nur 0,56 mg, bei dem Versuch III aber 1,12 mg Trockensubstanz zugegeben wurden.

Ob die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit durch die Alge Delesseria sanguinea auch für diagnostische Zwecke verwertbar ist, konnte noch nicht untersucht werden.

VII. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die gerinnungshemmende Wirkung der Droge Carrageen wird durch die Alge Chondrus crispus verursacht.

2. Die Alge Chondrus crispus enthält den gerinnungshemmenden Faktor nur zu bestimmten Jahreszeiten oder nur in bestimmten Entwicklungsstadien oder nur unter bestimmten Standortsbedingungen.

3. Von sieben untersuchten Rotalgen zeigte nur die Alge Delesseria sanguinea (L.) eine gerinnungshemmende Wirkung, die jedoch ebenso groß bzw. größer ist als diejenige von Heparin-Kahlbaum.

4. Von sechs untersuchten Braun- und einer Grünalge besaß lediglich die Braunalge Chordaria flagelliformis Ag. einen hemmenden Einfluß auf die Blutgerinnung.

5. Es wird gezeigt, daß der wäßrige Auszug aus der Alge Delesseria sanguinea eine erhebliche Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bewirkt.

Gedruckt am 10. 3. 1938.

Herrn Dr. H. Elsner danke ich herzlich für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Literaturverzeichnis

1. S. Bergström: Ztschr. f. Physiol. Chem. *238*, 163 (1936).
2. E. Bürgel: Untersuchung über die Blutgerinnung. Messung der Aktivität gerinnungshemmender Stoffe durch Bestimmung der Grenzwirksamkeit. Diss. (Berlin 1937).
3. K. Bürker: Pflügers Arch. *102*, 36 (1904).
4. E. Chargaff, F. W. Bancroft u. M. Stanley-Brown: J. of Biol. Chem. *115*, 155 (1936).
5. H. Elsner, W. Broser, E. Bürgel: Ztschr. f. Physiol. Chem. *246*, 244 (1937).
6. P. Haas u. Russell-Wells: Biochemic. J. *17*, 696 (1923).
7. W. Z. Hassid: J. Am. Chem. Soc. *55*, 4163 (1933).
8. H. Häusler u. H. Schnetz: Biochem. Ztschr. *275*, 187 (1935).
9. G. Lunde: Teknist Ukeblad Nr. 16 (1937).
10. G. Lunde, E. Heen u. E. Oey: Ztschr. f. Physiol. Chem, *247*, 4 (1937).
11. K. Sakurei: Biochem. Ztschr. *149*, 525 (1924).
12. Tollens-Elsner: Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate, 4. Aufl. (Leipzig 1935) S. 596.
13. E. Waldschmidt-Leitz, P. Stadler u. F. Steigerwald: Ztschr. f. Physiol. Chem. *183*, 39 (1929).
14. J. v. Wiesner: Die Rohstoffe des Pflanzenreiches. II. Bd. 4. Aufl. (Leipzig 1928), S. 1846.

Lebenslauf

Ich bin am 3. April 1912 als Tochter des Maurermeisters Richard Krauel in Berlin geboren. Nach bestandener Reifeprüfung an der Gymnasialen Studienanstalt in Rostock im Februar 1931 begann ich mein Medizinstudium. Ich studierte an den Universitäten Rostock, Berlin und Freiburg. Im August 1933 bestand ich in Rostock die ärztliche Vorprüfung und im November 1936 an der gleichen Universität die ärztliche Staatsprüfung. Als Medizinalpraktikantin arbeitete ich zwei Monate an der Pathologischen Abteilung des Horst Wessel-Krankenhauses und während der übrigen Zeit an der Neurologischen und II. Inneren Abteilung des Robert Koch-Krankenhauses in Berlin. Am 30. November 1937 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.